

DOTT. LUIGI IMPERATI

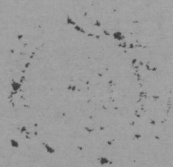
**Sull'importanza di alcuni fattori nella patogenesi
dell'ulcera peptica sperimentale: IV. L'ormone circolatorio**

Estratto del POLICLINICO (Sezione Chirurgica) anno XLIV (1987)



ROMA
AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE « IL POLICLINICO »
N. 14 — Via Sistina — N. 14

1987



DOTT. LUIGI IMPERATI

Sull'importanza di alcuni fattori nella patogenesi dell'ulcera peptica sperimentale: IV. L'ormone circolatorio

Estratto del POLICLINICO (Sezione Chirurgica) anno XLIV (1937)



ROMA
AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE « IL POLICLINICO »
N. 14 — Via Sistina — N. 14

—
1937

PROPRIETÀ LETTERARIA

Roma, Stab. Tip. Armani di M. Courrier

ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA GENERALE E TERAPIA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
diretto dal prof. L. TORRACA

**Sull'importanza di alcuni fattori nella patogenesi
dell'ulcera peptica sperimentale: IV. L'ormone circolatorio. ⁽¹⁾**

Dott. LUIGI IMPERATI, Assistente.

Continuando la serie delle esperienze sull'influenza che hanno alcuni fattori biologici nel determinare lesioni del tubo digerente, ho inteso qui studiare la importanza dell'ormone circolatorio di Frey e Kraut. In tre note precedenti ho già reso noti i risultati ottenuti nello studio del fattore istaminico, del fattore surrenale e del fattore postipofisario.

A proposito del fattore istaminico, sono riuscito a provocare, nei conigli, mediante la somministrazione biquotidiana di 1 mgr. di istamina per la durata di alcune settimane, lesioni varie della mucosa gastrica, spesso a tipo di ulcerazioni superficiali. Da tali rilievi deriverebbe la importanza che, nel determinismo dell'ulcera peptica, spetta al fattore secretivo, che nell'azione istaminica è particolarmente, se non esclusivamente in gioco.

Nello studio del fattore surrenale, ho riscontrato che, mediante la cauterizzazione bilaterale delle surrenali di cani, si producevano delle lesioni a carico della mucosa duodeno-digimale, consistenti in suffusioni emorragiche ed ulcerazioni superficiali; tali lesioni si riuscivano in gran parte ad evitare mediante un adatto trattamento opoterapico, a base di ormone corticale ed adrenalina. La spiegazione di questi fenomeni andrebbe ricercata nel profondo squilibrio dei meccanismi neuro-vegetativi dello stomaco e dell'intestino (turbe circolatorie, motorie e secretive), che la grave lesione dei surreni comporta.

A proposito poi del fattore postipofisario, sono riuscito a provocare, mediante la somministrazione in ratti e conigli di ormone postipofisario (vaso-

⁽¹⁾ I risultati di queste ricerche sono stati comunicati alla Società Napoletana di Chirurgia, nella tornata del 27 febbraio 1937.

pressina) in dosi molto elevate, delle lesioni a carico della mucosa dello stomaco, soprattutto del fondo, consistenti in suffusioni emorragiche, flogosi essudative, erosioni superficiali; ho riscontrato anche una certa esaltazione dell'acidità dello stomaco. Nella interpretazione dei reperti ottenuti, ho creduto di invocare anche per essi il perturbamento dell'equilibrio neuro-vegetativo dell'apparato gastroenterico, prodotto dalla iperormonizzazione post-ipofisaria, con conseguenti modificazioni circolatorie, dinamiche e secretive dello stomaco, tali da condurre fino ad una vera soluzione di continuo della mucosa.

In questo quarto ed ultimo gruppo di esperienze, ancora perseguendo la ipotesi direttiva, cui mi sono ispirato in questi tentativi di studio patogenetico, mi sono proposto di saggiare la importanza di un altro fattore biologico, solo recentemente scoperto da un chirurgo, il Frey e da un fisiologo, il Kraut, il così detto ormone circolatorio (*Kreislaufhormon*), che se pure ha avuto numerose applicazioni cliniche, va ancora promuovendo molti studi e dibattiti intorno alla sua costituzione chimica ed alle sue attività farmacologiche. Tali studi e dibattiti sono in verità poco noti in Italia, dove pur la sostanza è largamente impiegata in terapia; mette conto pertanto di illustrare con una certa precisione di dettagli la questione dell'ormone circolatorio, come ho potuto ricavarla dagli stessi lavori di Frey e Kraut e dei loro collaboratori.

Nel 1926 Frey e Kraut poterono isolare dall'urina dell'uomo e degli animali una sostanza che, iniettata, produceva abbassamento notevole della pressione sanguigna, aumento dell'ampiezza del polso e dell'attività del cuore; tale sostanza venne dosata secondo una unità biologica, corrispondente alla quantità contenuta in 5 cc. di urina umana (St. E. Standard Einheit).

Successivamente questa sostanza, cui gli AA. riconobbero le caratteristiche di un vero ormone, fu riscontrata anche nel sangue e, in quantità molto più rilevante, nel pancreas, sia nel tessuto ghiandolare che nelle cisti; venne perciò denominata callicreina, da kallicreas, che in greco è sinonimo di pancreas. In media, in 1 gr. di sostanza pancreatica esistono 4,5 U. di ormone circolatorio, nel sangue 2 U. per cc. e nell'urina umana 0,2 U. Venne individuato il pancreas come suo luogo di formazione, in quanto l'ablazione o l'esclusione di esso ne fa scomparire la presenza nelle urine; basta però anche un minimo di ghiandola funzionante, perchè venga conservata l'attività ormonica.

La callicreina è stata facilmente riconosciuta, sotto gli aspetti chimico e farmacologico, dissimile dalla insulina, per quanto però fra le due sostanze esistano delle relazioni funzionali (Frey, Kraut e Schultz).

La sua presenza è stata ritrovata, oltre che nel pancreas, anche in altri organi, come il rene, il fegato, la milza, i muscoli, il timo, la tiroide, sia pure in concentrazione talvolta minima (Kraut, Frey e Werle). Dal punto di vista chimico (Kraut, Frey, Bauer e Schultz) non si conosce ancora molto della callicreina; comunque essa è risultata un composto organico complesso, praticamente privo di albumina, ma in cui la reazione dell'albumina di Millon e la diazoreazione di Pauly sono positive. Essa è spaccatamente labile: la temperatura di 60°, l'azione di acidi, del boro e di alcool ne distruggono la efficacia; è insolubile nei solventi abituali. È stata anche distinta, e non

soltanto chimicamente, da sostanze più note, ad azione simile, come la colina ed acetilcolina, l'istamina, l'acido adenilico.

I rapporti che l'ormone circolatorio, oltre che con l'insulina, avrebbe con altri increti, hanno ricevuto finora solo qualche lume (Frey, Kraut e Schultze). Così l'asportazione dei surreni non sembra modificare il tasso di concentrazione della callicreina nell'urina; mentre la ipofisectomia provoca un notevole aumento della sua eliminazione, così come avviene anche dopo l'asportazione della tiroide e delle paratiroidi; anche la milza avrebbe importanza nel determinare queste modificazioni.

L'azione più rilevante dell'ormone circolatorio è quella di dilatare i piccoli vasi della periferia (muscoli, cute); si ha così una variazione nella ripartizione del volume del sangue, che dal territorio splanenico viene spinto verso la periferia. Il circolo si accelera per la diminuzione delle resistenze, la pressione sanguigna si abbassa, il volume minuto del cuore diventa maggiore. Oltre però a questa prevalente azione circolatoria, è stato dimostrato che qualche influenza si esercita anche sul ricambio; si è accertato per es. l'abbassamento del tasso glicemico (Straube) e di quello bilirubinico.

L'ormone circolatorio si presenta nel sangue sotto due forme: attiva e inattiva. Nella forma inattiva esso risulta chimicamente legato al cosiddetto inattivatore, sostanza molto labile, che sembrerebbe essere un polipeptide, esistente in grande quantità soprattutto nelle ghiandole linfatiche e nella parotide dei conigli; anche l'inattivatore potè essere biologicamente definito, in modo che 1/200 di mgr. corrisponda ad una unità-ormone. Il legame fra ormone ed inattivatore dipenderebbe dalla concentrazione ionica del sangue e dei tessuti; una deviazione del pH verso l'acidità provoca sempre una parziale rottura di tale legame. Ed è precisamente in questa alternanza, corrispondente alle modificazioni della concentrazione ionica, fra ormone libero ed inattivo, che il Frey vede il vero significato fisiologico della sostanza, sì da rappresentarlo come un vero e proprio increto.

Frey, Werle e Sackers hanno più recentemente analizzati i vari effetti fisiopatologici dell'ormone circolatorio, già sufficientemente precisati negli animali, anche nell'uomo, iniettando, a scopo sperimentale, quantità variabili di callicreina, per via endovenosa e sottocutanea. La introduzione parenterale produrrebbe, in misura naturalmente diversa a seconda della via d'introduzione, disturbi subiettivi consistenti in cefalea, vertigini, ecc.; abbassamento della pressione sanguigna, che si rivela anche con un forte pallore del viso; aumento della frequenza del polso e del respiro; notevole aumento della secrezione urinaria; il numero dei leucociti dapprima diminuisce e poi aumenta; la temperatura e il tasso glicemico non subiscono variazioni.

Una sostanza con proprietà biologiche così notevoli ha avuto rapidamente impiego terapeutico. Il suo uso principale è quello di vasodilatatore periferico, per ottenere una migliore irrorazione dei tessuti: così nelle ulcere trofiche, nella claudicazione intermittente, nelle angioneurosi, nel morbo del Raynaud, nel morbo di Leo Bürger, nelle necrosi arteriosclerotiche. Anche la ipertonia essenziale, senza base anatomica, specie renale, sembra beneficiarne, come dimostrano soprattutto Leschke e Scharpf; l'impiego nell'an-

gina di petto riuscì utile al Frey in molti casi; qualche successo si ottenne anche nella cura dell'ulcera gastroduodenale, il che venne dal Leshke attribuito alla migliore nutrizione della mucosa, così come il Frey ottenne una più rapida riparazione delle fratture sperimentali, evidentemente per le stesse condizioni di maggiore afflusso di sangue. Altre applicazioni l'ormone ricevette ancora nella sclerodermia e nell'atrofia muscolare progressiva (Frey).

Il Nordmann, che ebbe occasione d'impiegare con successo la calliercina in alcuni casi di endoarterite, scrisse che la sua scoperta è d'importanza uguale a quella dell'insulina.

* * *

Avendo io già in precedenza sperimentato, in questo corso di ricerche, l'azione di sostanze, come la istamina e la vasopressina postipofisaria, di spiccata efficacia sulle condizioni circolatorie, dal cui impiego ho ricavato delle lesioni gastrointestinali varie, così ho voluto, in quest'ultima serie di esperienze, studiare l'azione sull'apparato digerente e particolarmente sullo stomaco di un'altra sostanza ormonale ad azione elettiva sul circolo, come la calliercina; questa poi presenta molte affinità biologiche e farmacologiche con l'acetilcolina, dal cui impiego lo Hanke riuscì anche, come si è detto, a determinare sperimentalmente una gastrite acuta erosiva.

Il metodo di somministrazione della sostanza poteva farsi a piccole o medie dosi continuative, come io ho praticato nelle esperienze sulla istamina, ovvero a dosi elevate, come io ho fatto per l'ormone postipofisario e lo Hanke per l'acetilcolina ed altre sostanze. Come si vedrà dal protocollo delle esperienze, ho trovato la seconda maniera la sola efficace; le piccole ed anche le medie dosi, iniettate anche a lungo, sono ben tollerate, senza alcun nocimento.

L'animale da esperimento prescelto, come nella maggior parte delle mie ricerche sull'ormone postipofisario, è stato il ratto, perchè esso, come animale onnivoro, avrebbe un apparato digerente molto simile a quello dell'uomo: come nell'uomo infatti questa specie animale presenta modificazioni funzionali anche di alto grado per cause non molto rilevanti, come per es. per diete incongrue (Bori). Inoltre il ratto per la piccola mole mi consentiva un risparmio nell'impiego della sostanza, da usare in quantità molto grandi. Ed anche per questo, non ho potuto eseguire esperienze in misura così estesa, come sarebbe stato mio desiderio. Gli animali da esperimento venivano tenuti a digiuno da 24 ore; s'iniettava l'ormone nella concentrazione voluta, che è stata sempre elevata; il ratto si è dimostrato di una grandissima tolleranza. Dopo il tempo di osservazione stabilito, che, per le esperienze a dosi elevate, è stato di solito di 19-24 ore, si uccideva l'animale eseguendo l'esame necroscopico dei vari organi ed apparati, con speciale riguardo al tubo digerente.

Volendo avere nozione del grado di acidità dello stomaco degli animali così trattati, mi sono limitato, come ho già fatto nelle citate esperienze sull'ormone postipofisario, alla ricerca dell'acidità attuale per mezzo degli indicatori, poichè difficile sarebbe stata la determinazione titrimetrica. Riuscendo malagevole anche l'uso del comparatore di Hellige per la determinazione del pH, ho dovuto in definitiva far ricorso alla esecuzione della prova con le

cartine di rosso Congo (viraggio a $\text{pH} = 3$) per l'HCl libero e della prova con l'indicatore universale (Merck), che permette di determinare con buona approssimazione le oscillazioni del pH entro i limiti di < 4 e 9.

Ecco in riassunto il protocollo sperimentale.

ESPERIENZA I. — Ratto di gr. 110. S'iniettano 4 U. di callicreina (Padutin Bayer) al giorno per 20 giorni. All'autopsia non si riscontra nulla di patologico a carico del tubo digerente; la prova del rosso Congo sullo stomaco è stata negativa; con l'indicatore universale $\text{pH} = 5$.

ESPERIENZA II. — Ratto di gr. 95. Si iniettano 6 U. pro die per 30 giorni. All'autopsia nessuna alterazione visibile delle vie digerenti; prova al rosso Congo negativa; pH (indicatore universale) = 4,5.



FIG. 1.

ESPERIENZA III. — Ratto di gr. 105. Si iniettano 8 U. pro die per giorni 25. Sacrificato l'animale non si riscontrano note patologiche a carico della mucosa gastrointestinale; prova con il rosso Congo negativa; con l'indicatore universale $\text{pH} = 4$.

ESPERIENZA IV. — Ratto di gr. 115 S'iniettano in due riprese ad un'ora di distanza, 35 U. di callicreina. Si sacrifica l'animale dopo 22 ore. All'autopsia si rileva la perfetta integrità della mucosa dello stomaco (reazione al rosso Congo negativa; con l'indicatore universale $\text{pH} = 4$) e dell'intestino; solo a carico di uno dei polmoni si rileva qualche piccola macula emorragica.

ESPERIENZA V. — Ratto di gr. 90. Si iniettano in tre riprese 50 U. di ormone. Si sacrifica l'animale dopo 21 ore. All'autopsia si nota a carico della mucosa dello stomaco (reazione al rosso Congo lievemente positiva; $\text{pH} = 4$) dei segni d'irritazione flogistica, qualche emorragia puntiforme nella regione del fondo ed una evidente erosione al limite della regione cardiaca (fig. 1).

ESPERIENZA VI. — Ratto di gr. 95. Si iniettano in tre riprese 55 U. di callicreina. Sacrificato l'animale dopo 20 ore si trova lo stomaco di aspetto completamente normale

(reazione al rosso Congo negativa; $\text{pH} = 4$); null'altro a carico degli altri segmenti del tubo digerente o dei parenchimi pulmonari.

ESPERIENZA VII. — Ratto di gr. 105. Si iniettano in tre riprese 60 U. di ormone, che vengono ben tollerate. Dopo 19 ore viene sacrificato l'animale e si trova: reazione al

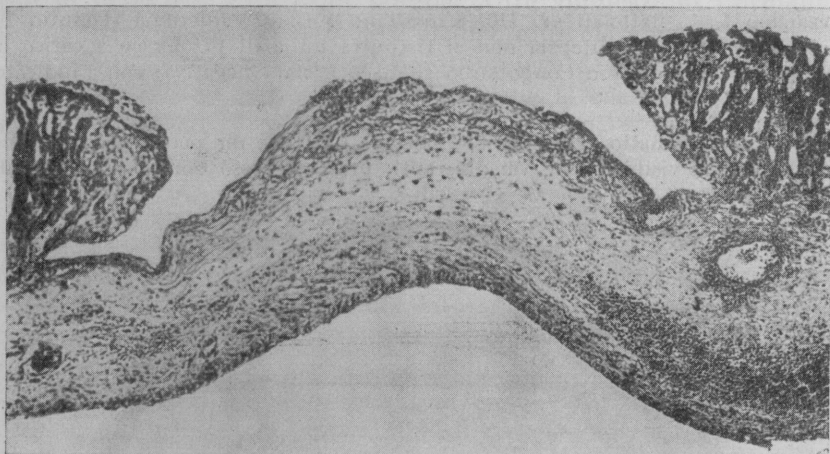


FIG. 2.

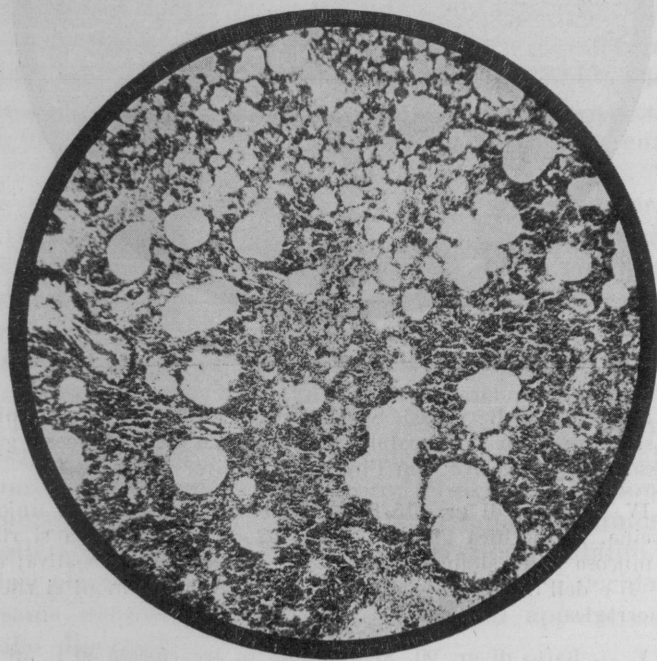


FIG. 3.

rosso Congo positiva; con l'indicatore universale $\text{pH} < 4$; la mucosa dello stomaco presenta nella regione del fondo una vasta erosione (fig. 2), che sormonta una ricca infiltrazione linfocitaria ed emorragica; estesa reazione infiammatoria periferica. Un polmone presenta numerose chiazze ecchimotiche (fig. 3).

ESPERIENZA VIII. — Ratto di gr. 115. Si iniettano in tre volte 60 U. di ormone e dopo 24 ore viene sacrificato l'animale. La mucosa gastrica (reazione al rosso Congo negativa, $\text{pH} < 4$) presenta solo modica iperemia in qualche punto; nemmeno l'esame istologico è capace di dimostrare lesioni più evidenti.

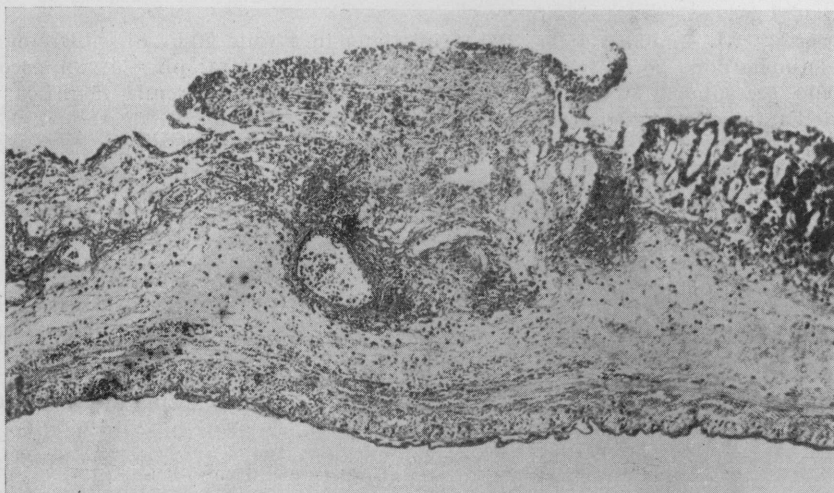


FIG. 4.

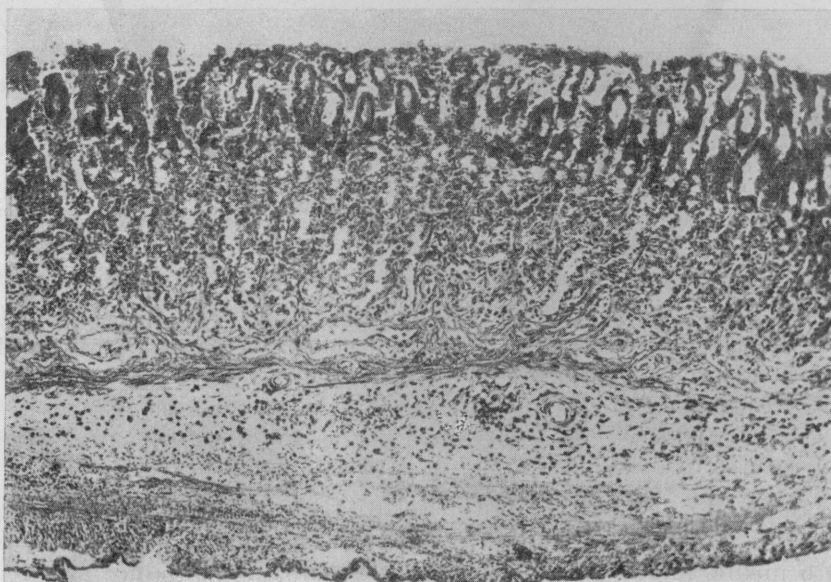


FIG. 5.

ESPERIENZA IX. — Ratto di gr. 110. Si iniettano in due riprese 65 U. di ormone. Dopo 23 ore si sacrifica l'animale ed all'esame necroscopico si trova che lo stomaco (reazione al rosso Congo lievemente positiva, $\text{pH} < 4$) presenta estese emorragie sottomucose e sottosierose nel fondo; esiste anche (fig. 4) in un punto una rilevante alterazione della mucosa, consistente in una disepitelizzazione ed in fenomeni necrobiotici tali da preludere ad una vera ulcerazione. I polmoni si presentano alquanto edematosi e con una chiazza ecchimotica alla base di destra.

ESPERIENZA X. — Ratto di gr. 105. Si iniettano in tre riprese 60 U. di ormone. Sacrificato l'animale dopo 24 ore, si trova lo stomaco (reazione al rosso Congo positiva, pH con l'indicatore universale < 4) modificamente iperemico; all'esame istologico, meglio si rilevano (fig. 5) note infiammatorie e presenza di qualche stravasamento emorragico. I polmoni sembrano sani.

ESPERIENZA XI. — Ratto di gr. 100. S'iniettano in 4 volte 70 U. di callicreina. Sacrificato l'animale dopo 20 ore, lo stomaco (rosso Congo negativa; pH = 4) un poco anche il duodeno presentano, all'esame istologico, note di spiccata iperemia flogistica; in un punto dell'antro esiste una piccola erosione superficiale (fig. 6).

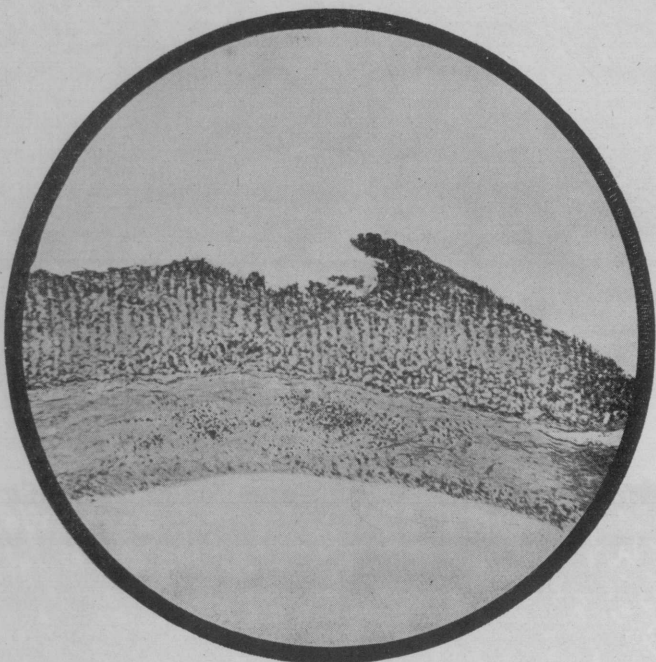


FIG. 6.

ESPERIENZA XII. — Ratto di gr. 110. Dopo l'iniezione di 60 U. di ormone, in tre volte, si sacrifica l'animale a distanza di 22 ore. Nulla di notevole si apprezza a carico dell'apparato digerente; solo i parenchimi pulmonari appaiono imbibiti e con qualche stravasamento emorragico.

* * *

Riassumendo i reperti sopra descritti, si possono stabilire i seguenti fatti. La introduzione parenterale dell'ormone circolatorio nel ratto, in dosi piccole o medie, anche per un tempo prolungato, non produce alcun perturbamento anatomico e forse nemmeno funzionale nello stomaco. La iniezione di tale sostanza, in dosi molto elevate, senza essere tuttavia tossiche, riesce invece a produrre con una certa frequenza delle modificazioni a carico della parete dello stomaco, soprattutto della regione del fondo, che consistono in processi flogistici essudativi, in suffusioni emorragiche e talvolta anche in vere perdite di sostanza della mucosa, sotto forma di erosioni ed ulcerazioni superficiali. È interessante rilevare un fatto, che ebbi occasione di no-

tare anche nelle citate esperienze sulla vasopressina postipofisaria, che cioè i polmoni presentano spesso, nella loro compagine, degli stravasi emorragici di vario grado. Tale reperto può essere interpretato secondo un concetto che esporrò di qui a poco.

Va anche notato che le determinazioni dell'acidità gastrica, eseguite con le modalità, non certo immuni da critica, cui ho dovuto per necessità attenermi, sembrerebbero testimoniare con grande frequenza la esistenza di una esaltazione del tenore acido dello stomaco.

Cosicchè da questi miei reperti, pur se non molto numerosi, emerge la dimostrazione che la iperormonizzazione calciceinica è capace di influenzare le condizioni funzionali ed anatomiche dello stomaco secondo un aspetto ed una intensità, che ricordano soprattutto i reperti ottenuti con le somministrazioni di ormone postipofisario ed anche quelli ottenuti con la istamina.

Si tratta cioè anche qui di una gastrite acuta erosiva emorragica, simile a quelle provocate dallo Hanke nella sua lunga serie di esperienze con somministrazione di sostanze diverse, chimiche (caffèina, morfina, pilocarpina, atophanyl ed ormoniche (adrenalina, insulina, acetilcolina), gastriti facilmente riparabili, ma che assumono per lo Hanke il significato di prestadio per l'ulcera, secondo la dottrina del Büchner, da lui adottata, della gastrite peptica ipercloridrica.

Qual'è il probabile meccanismo d'azione dell'ormone circolatorio di Frey e Kraut nel determinare queste alterazioni gastriche sperimentali?

L'azione che quest'ormone ha sul tubo gastroenterico, quali le ricerche di Frey e collaboratori hanno messo in luce, consiste in un incremento della dinamica muscolare, che va dalle contrazioni isolate fino allo spasmo generalizzato; questi fenomeni sono stati osservati tanto sull'intestino isolato che su quello fornito dalle sue normali connessioni. Tale azione è uguale a quella esercitata dalla istamina e dalla frazione vasopressoria (β ipolamina) dell'ormone postipofisario; anzi si è potuto stabilire che una unità di ormone circolatorio corrisponde a 0,01 mgr. di istamina.

Se anche sulle proprietà secretorie dell'apparato digerente la calciceina eserciti un'azione simile a quella della istamina, non è stato ancora provato.

L'effetto che la calciceina ha sui vasi del territorio dello splancico, pur essendo della stessa natura di quello, già sopra accennato, che si produce a carico dei vasi di altri distretti dell'economia, non è tuttavia rilevante (Frey e Kraut); è possibile comunque ammettere un'azione dilatatrice sui capillari della parete gastrointestinale, tale da provocare, per dosi incongrue, anche dei fatti emorragici.

Come si vede dunque, l'ormone circolatorio, sia nelle sue proprietà generali che in quelle specificamente riferibili all'apparato gastrointestinale, presenta cospicue analogie soprattutto con l'istamina e con l'acetilcolina.

Frey e Kraut hanno particolarmente trattato questa questione, specie per quello che riguarda l'istamina. Hanno potuto però stabilire in definitiva che esistono delle differenze chimiche e biologiche fra le due sostanze, tali da permettere di tenerle nettamente distinte, anche se le loro azioni in molti punti coincidono. Come ho già accennato, le alterazioni gastriche che ho riscontrato per la somministrazione di calciceina ricordano per molti aspetti quelle da me ottenute con la istamina, anche se la modalità di somministrazione è stata diversa; il fatto stesso che la secrezione acida dello stomaco degli

animali trattati è apparsa in alcuni casi aumentata, così come avevo anche constatato in seguito a somministrazione della vasopressina postipofisaria, dimostrerebbe la esistenza di larghe affinità con la istamina, almeno nel meccanismo di azione biologica sullo stomaco.

Grande analogia esiste pure fra la calcicreina e la colina e più propriamente l'acetilcolina, che ha anch'essa azione vasodilatatrice ed eccitante della secrezione e della muscolatura del tubo digerente. Se si pensa poi che l'ormone o sostanza vagale (*Vagusstoff*) del Loewi è stata da molli, e dallo stesso Loewi con il Navralil, identificata precisamente con l'acetilcolina, si intende come vengano così rinsaldate le dette affinità tra calcicreina ed acetilcolina. Limitandosi a quanto più strettamente si riferisce allo stomaco, va ripetuto come lo Hanke abbia provocato in gatti con molta frequenza delle lesioni infiammatorie ed ulcerative, somministrando acetilcolina (o sostanza vagale, che anche per Hanke si identificano) in forti dosi; ed egli ha interpretato queste alterazioni come l'espressione di una gastrite iperpeptica da squilibrio ormonico-vegetativo.

Tante affinità biologiche e farmacologiche dell'ormone circolatorio con l'istamina, la sostanza vagale e fino ad un certo punto anche con la vasopressina postipofisaria, inducono fondatamente a ritenere che l'azione sullo stomaco da tutte queste sostanze esercitata sia molto simile e che le alterazioni provocate sulla mucosa dello stomaco dalla iperormonizzazione artificiale sono della medesima natura, hanno cioè lo stesso fondamento patogenetico. E questo fondamento deve verosimilmente consistere in un profondo ed improvviso turbamento di tutta la regolazione neurovegetativa dello stomaco e anzi forse di tutto il tubo digerente, con conseguente distonia secretiva, circolatoria e dinamica.

Se sia più importante il fattore secretorio, quello motorio o quello circolatorio, nel determinismo delle lesioni accennate, è difficile stabilire. Il fattore più comunemente incriminato è quello secretivo (gastrite iperpeptica ulcerogena dello Hanke); ma per l'ormone calcicreico, che non è un forte stimolante della secrezione gastrica, questo fattore non parrebbe avere un'importanza dominante. Certo che la sede della lesione, a preferenza sulla regione del fondo e preantrale, dove appunto avviene la secrezione cloridrica, come è stato anche rilevato per le somministrazioni postipofisarie, confermerebbe il valore del fattore secretivo.

Merita tuttavia maggiore rilievo, per le lesioni prodotte dalla calcicreina, l'azione esercitata sulla muscolatura liscia dei vasi e della parete gastrointestinale, la quale è certo più intensa o almeno meglio dimostrata, che non quella sulle proprietà secretive dell'apparato digerente.

È necessario infine rilevare come dalle mie esperienze sia risultata la esistenza di lesioni emorragiche ed essudative molto frequenti, anche a carico dei parenchimi polmonari. Questo reperto è stato già constatato dal Bergami e da me per le somministrazioni di ormone postipofisario; ed è certamente seducente l'interpretazione che per esso ha enunciato il Bergami e che io estenderei per i reperti ottenuti con l'ormone circolatorio, e cioè che le lesioni si localizzano a quei territori, in cui, come nel fondo dello stomaco e negli alveoli polmonari, vengono continuamente messi in libertà ioni acidi (acido cloridrico e acido carbonico). Questa interpretazione conferirebbe un significato interessante all'associazione di lesioni, abbastanza simili, in organi pur così diversi.

* * *

Al termine di questa quarta ed ultima nota sulle lesioni gastriche sperimentali da perturbamenti ormonali, cioè da istamina — che con l'acetilcolina fa parte dei così detti ormoni locali (Luisada) —, da carenza surrenale, da vasopressina postipofisaria, da callicreina, sarà interessante cercare di lumeggiare il significato che ad esse è lecito attribuire nei molteplici tentativi odierni di intendere la oscura patogenesi dell'ulcera peptica. Il che rappresenta in definitiva l'aspetto utile di tutta questa lunga serie di ricerche, da me iniziata circa tre anni fa e proseguite secondo una direttiva teorica, che ho cercato via via di illustrare a commento di ciascuna delle note pubbliche. Dopo aver approfondito l'argomento, sia per quello che è più strettamente attinente alle mie esperienze ed ai miei risultati, sia per tutto quello che molti altri AA. hanno indagato e scritto su questi particolari aspetti dello studio patogenetico dell'ulcera peptica, è opportuno, ripeto, esporre, in una visione critica d'insieme, quale significato possano avere i reperti da me ottenuti e quale opinione io sia andato formandomi sull'importanza, che ad essi e ad altre esperienze condotte con intendimenti dottrinali analoghi possa eventualmente attribuirsi.

Ho già più volte affermato nelle mie note precedenti che le lesioni gastrointestinali da me con vari mezzi sperimentali prodotte, anche quelle da cauterizzazione dei surreni, che pure hanno una estensione e gravità maggiori, non sono certamente l'ulcera peptica, anzi quasi sempre nulla hanno di comune con essa, in quanto trattasi di lesioni infiammatorie o trofiche, con perdite di sostanza superficiali, facilmente riparabili, una volta sottratto lo stimolo che le ha determinate.

Le mie esperienze però, come quelle di altri AA. già citate o che sto per citare, se non chiariscono direttamente — nè avevano la pretesa di farlo — la patogenesi dell'ulcera peptica dell'uomo, che è un processo tipicamente cronico, mentre queste ulcerazioni sperimentali sono sempre acute, tuttavia documentano la esistenza, fra alcuni fattori neuro-ormonali e le funzioni dello stomaco e dell'intestino, di correlazioni, che hanno un reale interesse fisiopatologico.

Su queste relazioni molti studi ed osservazioni hanno già apportati buoni lumi.

Nelle mie note precedenti, alle quali rimando per la trattazione dettagliata, è stato già diffusamente esposto lo stato attuale di alcuni aspetti di queste relazioni: e precisamente i moderni studi sulla influenza della istamina sulle funzioni gastriche (I n.), la serie non breve nè recente delle esperienze sulle lesioni gastrointestinali da surrenectomia (II n.), e infine lo studio dei rapporti del sistema nervoso centrale e più particolarmente della postipofisi e delle altre formazioni diencefaliche con lo stomaco (III n.).

Si è poi già ripetutamente accennato alle ricerche dello Hanke, che, sperimentando con una serie di sostanze fra cui degli ormoni, come l'insulina, l'adrenalina, la sostanza vagale, trovò che la loro somministrazione influenza direttamente e spesso molto intensamente lo stomaco, sì da provocare, con l'aumento della secrezione, una gastrite peptica, con vere perdite di sostanza della mucosa.

Oltre agli accennati rapporti dei surreni, della postipofisi, della insulina, di alcuni ormoni locali (istamina, acetilcolina) con lo stomaco, sono state

accertate delle correlazioni interessanti anche con le altre ghiandole endocrine.

Per quanto riguarda la tiroide, il Boehneim ritenne che essa ha un'azione stimolante sulla secrezione e sulla motilità dello stomaco; e il Lewis, successivamente, osservò che la secrezione gastrica aumenta per la somministrazione di tirosina. Il Friedman poi sarebbe riuscito a provocare delle vere ulcerazioni del duodeno per condizioni assolutamente opposte e cioè mediante la tiroidectomia. Anche clinicamente si sono scoperti dei rapporti interessanti fra lesioni della tiroide ed ulcera peptica; così il Westphal trovò frequentemente negli ulcerosi delle forme fruste di morbo di Basedow; e il Ruhmann nell'8 % di essi riscontrò un vero struma.

Circa le relazioni con le paratiroidi, è antica la nozione delle turbe gastriche presenti nella tetania paratireopriva; il Langenskjöld in circa un terzo dei casi di dispepsia nervosa trovò una tetania latente; in 40 ulcerosi Peritz e Fleischer riscontrarono reazioni spasmofile, soprattutto sotto forma di ipereccitabilità elettrica. Il Keropiam è riuscito a provocare delle ulcerazioni gastriche in seguito a paratiroidectomia.

Altri rapporti importanti sono stati messi in luce con le ghiandole genitali: il Mandl per es. trovò nel 15 % degli ulcerosi disturbi degli organi sessuali; il Plaut nel 70 % delle donne sofferenti di ulcera rilevò disturbi mestruali. Già del resto da tempo erano stati ben analizzati i rapporti fra mestruazione e le funzioni gastriche, soprattutto la secrezione. Il Gray osservò che nel climaterio i disturbi gastrici subiscono o una recrudescenza o un grande mitigamento. Il Boenheim ottenne facilmente, con il miglioramento della funzione ovarica, la scomparsa di disturbi gastrici.

Affatto recentemente poi il Ferrari ha pubblicato una serie di ricerche che illustrano un aspetto particolare di questi rapporti fisiopatologici, e cioè l'influenza sulla secrezione dei fermenti digestivi di alcune ghiandole endocrine; ha trovato così che la tiroidectomia non determina modificazioni dell'acidità totale del succo gastrico, mentre fa diminuire in modo notevole e costante la pepsina e la chimosina; la paratiroidectomia al contrario provocherebbe un aumento dell'HCl, della pepsina e della tirosina nel succo gastrico; la insulina infine produrrebbe aumento del 25 % dell'acido cloridrico libero e del 200-500 % del contenuto in pepsina e chimosina del succo gastrico.

Dopo queste notizie riassuntive sulle tante correlazioni già dimostrate fra funzioni gastriche e fattori neuroendocrini, e inquadrati nella stessa visuale dottrinale, i miei reperti sperimentali acquistano un significato biologico abbastanza preciso, il quale, se anche non concorre direttamente alla soluzione del problema patogenetico dell'ulcera peptica umana, non perde per questo il suo interesse, anche da tale punto di vista.

Ricerche ed osservazioni ripetutamente citate di altri AA. e mie, hanno fornito la dimostrazione sicura che gli squilibri della regolazione neuro-umorale, che presiede alla vita vegetativa, hanno un'influenza diretta e rapida sulla funzione e sulla stessa integrità anatomica dello stomaco; e, inducendo sperimentalmente un grave turbamento di questo equilibrio neuro-vegetativo, si producono quelle lesioni già descritte, aventi precipuamente il carattere di lesioni flogistiche ed emorragiche, ma anche talvolta di vere erosioni ed ulcerazioni superficiali della mucosa.

Orbene, anche nello stomaco dell'uomo la regolazione funzionale di tutto il tubo digerente è assicurata dall'equilibrio di alcuni fattori neurovegetativi, il cui turbamento può esser capace di determinare delle distonie motorie, secretorie e circolatorie, tali da condurre ad una vera lesione delle pareti.

Questo concetto e quello che ha già ispirato l'antica dottrina neurovegetativa dell'ulcera peptica, che, comunemente attribuita al Bergmann, è stata rivendicata a sè dal nostro Schiassi, che in una recente monografia ha riaffermata l'importanza del sistema nervoso e anche di quello psichico, della costituzione e dell'eredità in rapporto all'ulcera g. d. A tale dottrina ha dato anche una autorevole conferma il Cushing, con alcune interessanti osservazioni cliniche.

La stessa dottrina della gastrite peptico-vegetativa, che in Germania fa capo al Büchner, sostiene che l'ulcera trovi nel fattore secretivo costituzionale la sua determinante esclusiva, senza il concorso di alcun fattore estrinseco, e che insomma il prestadio obbligato dell'ulcera sia rappresentato dalla gastrite ipercloridrica primitiva; a questa tesi hanno portato notevole sostegno gli studi sperimentali, ripetutamente citati, dello Hanke.

Mette conto anche di riferire che, in un recentissimo lavoro sulla terapia anestizzante (larocaina) dell'ulcera gastrica, anche il Bayer (1936) ritiene che questa sia l'effetto di un processo infiammatorio, espressione di uno squilibrio neurovegetativo, e che quindi, eliminando con un anestetico « i riflessi vegetativi », si verrebbe ad escludere tutto un sistema, che presiede alla genesi ed al mantenimento della reazione, di cui la manifestazione funzionale è rappresentata dalla discinesia ed ipercloridria, quella anatomica dal processo ulcerativo.

È certamente difficile precisare fino a che punto i reperti sperimentali da me e da altri AA. ottenuti, quali sono stati sufficientemente illustrati dianzi, valgano a convalidare tale teoria; poichè le condizioni sperimentalmente realizzate sono troppo diverse dalla realtà fisiopatologica dell'uomo. Tuttavia nel tentativo di studiare la questione patogenetica dell'ulcera peptica, da un punto di vista un po' diverso da quello generalmente finora seguito, che è stato direi piuttosto localistico, mentre questo si potrebbe dire costituzionalistico, tali reperti, se anche non hanno un valore diretto e definitivo ai fini dell'interpretazione patogenetica dell'ulcera, restano pur sempre interessanti da un punto di vista puramente biologico, in quanto dimostrano la esistenza, fra stomaco ed alcuni fattori di regolazione neuro-ormonale, di correlazioni importanti, dalle quali non si può prescindere nell'intendere il meccanismo patogenetico dell'ulcera peptica nell'uomo.

RIASSUNTO.

L'A. in questa quarta ed ultima nota sull'importanza che hanno alcuni fattori biologici nel determinare lesioni gastriche sperimentali, descrive i risultati ottenuti somministrando a ratti l'ormone circolatorio (callicreina) in dosi medie continuative ed in dosi massive. Solo con quest'ultima modalità egli ha constatato, dopo 19-24 ore dalla somministrazione, la presenza nella parete gastrica di lesioni a tipo flogistico essudativo ed emorragico, insieme a vere perdite di sostanza superficiale della mucosa.

La determinazione dell'acidità attuale dello stomaco ha dimostrato frequentemente un aumento del tasso di acidità.

L'A. ritiene che la interpretazione dei suoi reperti vada ricercata nel perturbamento della regolazione neuro-vegetativa dello stomaco, prodotto dalla iperormonizzazione callicreïnica, manifestantesi in modificazioni secretorie, motorie e circolatorie, tali da condurre fino ad una lesione di continuo della mucosa.

Egli, infine, riprendendo i risultati e le conclusioni già stabilite nelle serie precedenti di questo suo ciclo di esperienze, cerca di illustrare, in una visione critica d'insieme, il significato che dal complesso dei risultati è possibile ricavare, sia in rapporto alla fisiopatologia dello stomaco che al problema patogenetico dell'ulcera peptica nell'uomo.

BIBLIOGRAFIA (1).

- BAYER. Deut. med. Wschr., 1936, v. 87, p. 224.
 FERRARI. Arch. Fisiol., 1935, v. 34, p. 210, 224, 240.
 FREY. Arch. f. klin. Chir., 1929, v. 157, p. 399.
 Id. Münch. med. Wschr., 1930, v. 77, p. 1179.
 FREY e KRAUT. H. S. Ztschr. f. phy. Chemie, 1926, v. 157, p. 32; 1930, v. 192, p. 1; 1933, v. 222, p. 73.
 Id. Arch. f. exp. Path., 1928, v. 133, p. 1.
 Id. Münch. med. Wschr., 1928, v. 75, p. 763.
 FREY, KRAUT e SCHULTZ. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol., 1930, v. 158, p. 334.
 FREY e WERLE. Klin. Wschr., 1933, v. 12, p. 600.
 FREY, WERLE e SACHERS. Ztschr. f. exp. Med., 1935, v. 96, p. 404.
 HANKE. Ztschr. f. exp. Med., 1934, v. 85, p. 76.
 IMPERATI. Arch. it. Chir., 1936, v. 43, p. 347; 1936, v. 43 p. 461; 1936, v. 44, p. 293.
 KRAUT, FREY e BAUER. H. S. Ztschr. f. phy. Chemie, 1928, v. 175, p. 57.
 KRAUT, FREY, BAUER e SCHULTZ. H. S. Ztschr. f. phy. Chemie, 1932, v. 205, p. 99.
 KRAUT, FREY e WERLE. H. S. Ztschr. f. phy. Chemie, 1930, v. 189, p. 97.
 KRAUT, FREY, WERLE e SCHULTZ. H. S. Ztschr. f. phy. Chemie, 1934, v. 230, p. 259.
 LESCHKE. Münch. med. Wschr., 1930, v. 77, p. 1525.
 LUISADA. Rass. int. Clin. e Ter., 1931, v. 12, p. 214.
 REDWITZ e FUSS. *Die Pathogenese des peptischen Geschwürs des Magens*. Enke, Stuttgart, 1928 (con estesa bibliografia).
 SCHIASSI. *Mens agitat molem (in argomento di ulcera gastrica)*. Pozzi, Roma, 1936.

(1) Per più completi ragguagli cfr. anche la bibliografia citata nei miei precedenti lavori.

~~317636~~

55487





"IL POLICLINICO,"

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

fondato nel 1893 da Guido Baccelli e Francesco Durante
diretto dai proff. CESARE FRUGONI e ROBERTO ALESSANDRI

Collaboratori: Clinici, Professori e Dottori Italiani e stranieri

Si pubblica a ROMA in tre sezioni distinte:

Medica - Chirurgica - Pratica

IL POLICLINICO

LA SEZIONE PRATICA

nella sua parte originale (Archivi) pubblica i lavori dei più distinti clinici e cultori delle scienze mediche, riccamente illustrati, sicchè i lettori vi troveranno il riflesso di tutta l'attività italiana nel campo della medicina, della chirurgia e dell'igiene.

che per sè stessa costituisce un periodico completo, contiene lavori originali d'indole pratica, note di medicina scientifica, note preventive, e tiene i lettori al corrente di tutto il movimento delle discipline mediche in Italia e all'estero. Pubblica accurate riviste in ogni ramo delle discipline suddette, occupandosi soprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono redatte da studiosi specializzati.

Non trascura di tenere informati i lettori sulle scoperte ed applicazioni nuove, sui rimedi nuovi e nuovi metodi di cura, sui nuovi strumenti, ecc. Contiene anche un ricettario con le migliori e più recenti formule.

Pubblica brevi ma sufficienti relazioni delle sedute di Accademie, Società e Congressi di Medicina, e di quanto si viene operando nei principali centri scientifici.

Contiene accurate recensioni dei libri editi recentemente in Italia e fuori.

Fa posto alla legislazione e alla politica sanitaria e alle disposizioni sanitarie emanate dal Ministero dell'Interno, nonchè ad una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'esercizio professionale.

Prospetta i problemi d'interesse corporativistico e professionale e tutela efficacemente la classe medica.

Reca tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Cronaca varia, dell'Italia e dell'Estero.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgono al « Policlinico » per questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

A questo scopo dedica rubriche speciali e fornisce tutte quelle informazioni e notizie che gli vengono richieste.

LE TRE SEZIONI DEL POLICLINICO

per gli importanti lavori originali, per le copiose e svariate riviste, per le numerose rubriche d'interesse pratico e professionale, sono i giornali di medicina e chirurgia più completi e meglio rispondenti alle esigenze dei tempi moderni.

ABBONAMENTI ANNUI PER IL 1933

	Italia	Estero
Singoli:		
1) Alla sola sezione pratica (settimanale) . . .	L. 58.80	L. 100
1-a) Alla sola sezione medica (mensile) . . .	» 50 —	» 60
1-b) Alla sola sezione chirurgica (mensile) . . .	» 50 —	» 60
Collettivi:		
2) Alle due sezioni (pratica e medica) . . .	» 100 —	» 150
3) Alle due sezioni (pratica e chirurgica) . . .	» 100 —	» 150
4) Alle tre sezioni (pratica, medica e chirurgia) . . .	» 125 —	» 180
Un numero della sezione medica e chirurgica L. 3.50		

Il Policlinico si pubblica sei volte il mese.

La Sezione medica e la sezione chirurgica si pubblicano ciascuna in fascicoli mensili illustrati di 48-64 pagine ed oltre, che in fine d'anno formano due distinti volumi.

La sezione pratica si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 32-64 pagine, oltre la copertina.

Gli abbonamenti hanno unica decorrenza dal 1° di gennaio di ogni anno — L'abbonamento non disdette prima del 1° Dicembre, si intende confermato per l'anno successivo.

Indirizzare Vaglia postale, Cheques e Vaglia Bancari all'Editore del « Policlinico », LUIGI POZZI

UFFICI DI REDAZIONE E AMMINISTRAZIONE: Via Sistina, 14 — ROMA (Telefono 42-300)